

⑪ 公表特許公報 (A)

平5-505189

⑫ 公表 平成5年(1993)8月5日

⑬ Int. CL. ³ A 61 K 31/19 9/00 31/19	識別記号 ADN G ADP	庁内整理番号 8413-4C 7329-4C 8413-4C※	審査請求未請求 予備審査請求有	部門(区分) 3 (2)
----------------------------------------------------------	-------------------------	------------------------------------------	--------------------	-----------------

(全 13 頁)

⑭ 発明の名称 3-ゲアニジノプロピオン酸の代謝障害の治療および予防のための使用

⑮ 特 願 平3-505980

⑯ ⑰ 出 願 平3(1991)2月27日

⑭ 翻訳文提出日 平4(1992)8月26日

⑮ 国際出願 PCT/US91/01109

⑯ 国際公開番号 WO91/12800

⑰ 国際公開日 平3(1991)9月5日

優先権主張 ⑭ 1990年2月28日 ⑮ 米国(U S) ⑯ 486,615

⑭ 発明者 メグラツソン、マーテイン・ダーラム アメリカ合衆国ミシガン州49002、カラマズー、ウイツバーウイル5337番

⑮ 出願人 ジ・アップジョン・カンパニー アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番

⑯ 代理人 弁理士 青山 葵 外1名

⑰ 指定国 A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C A, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F I, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, P L, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許), U S

最終頁に続く

請求の範囲

の脂肪含有量を減少させ、および筋肉および蛋白含有量を増加させ

るのに有効な量を農場動物に投与することを特徴とする該農場動物

の脂肪含有量を減少させ、および筋肉および蛋白含有量を増加させ

る方法。

5. 投与モードが経口であって、患者がヒトである請求の範囲第3項記載の方

6. 該障害が脂肪過多症である請求の範囲第3項記載の方法。

7. 該障害が耐糖能障害である請求の範囲第3項記載の方法。

8. 該障害が高インスリン血症である請求の範囲第3項記載の方

法。

9. 該障害がインスリン不感性である請求の範囲第3項記載の方

法。

10. 該障害が高血圧症である請求の範囲第3項記載の方法。

11. 該障害が高アミリン血症である請求の範囲第3項記載の方

法。

1. 3-ゲアニジノプロピオン酸またはその医薬上許容される場合の、脂肪過多症、高血圧症、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン不感性、高アミリン血症、および/または高脂血症よりなる群から選択される代謝障害の治療用医薬を製造するための使用。

2. 3-ゲアニジノプロピオン酸またはその医薬上許容される場合の、農場動物の脂肪含有量を減少させ、および筋肉および蛋白含有量を増加させる医薬の製造のための使用。

3. 3-ゲアニジノプロピオン酸またはその医薬上許容される場合の脂肪過多症、高血圧症、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン不感性、高アミリン血症、および/または高脂血症よりなる群から選択される代謝障害を治療または予防するのに有効な量を該障害に罹り易いあるいは罹った患者に投与することを特徴とする該患者において該障害を治療または予防する方法。

4. 3-ゲアニジノプロピオン酸またはその医薬上許容される場合

明細書

13. 3-GPAの該有効量が1~100mg/kg/日の範囲

である請求の範囲第3項記載の方法。

14. 3-GPAの該有効量が5~100mg/kg/日の範囲

である請求の範囲第3項記載の方法。

16. 3-GPAを飼料に混合して、製剤として、注射により、

または移植可能徐放装置として投与する請求の範囲第4項記載の方
法。

17. 唯一の有効薬剤としての3-GPAまたはその医薬上許容
される場合およびヒトに適合する医薬上許容される担体よりなる経口
医薬組成物。

18. 処方が徐放性处方である請求の範囲第17項記載の組成物。

3-グアニジノプロピオン酸の代謝障害の治療および予防のため

の使用

発明の分野

本発明は公知化合物の新しい使用を提供する。さらに詳しくは、

本発明は、3-グアニジノプロピオン酸(3-GPA)の投与によっ
て、ヒトおよび動物の代謝のある種の代謝障害、例えば、高血圧症、
耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン不感性、高アミリン血
症、脂肪過多症または高脂血症を治療または予防する方法を提供す
る。

発明の背景

ヒトおよび動物代謝のいくつかの代謝障害、例えば、高血圧症、
耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン不感性、高アミリン血
症、脂肪過多症または高脂血症がある。前記障害のいくつかあるいは
は全ては以下の病気状態：インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)、

肥満、高血圧およびアテローム性動脈硬化症で起こり得る。

高血圧症は血中グルコース濃度が飢餓状態において、食事の摂取
後において、あるいは誘発診断法、例えば、耐糖能テストの間にお
いて、正常濃度を超える疾患である。それはNIDDMならびに肥
満で起こり得る。高血圧症はNIDDMと診断されることなく起
こり得る。この疾患は耐糖能障害または前糖尿病と呼ばれる。耐糖能
障害は、グルコースの血液からの代謝クリアランス速度が、標準的
なグルコース用量を経口または非経口投与した後に、一般的な集団で
通常起こるのを下回る場合に起こる。それは、NIDDM、ならび
に肥満、前糖尿病および妊娠期糖尿病で起こり得る。

高インスリン血症は、飢餓状態において、食事摂取後において、
または誘発診断法の間ににおいて、正常濃度を超える血中インスリン
濃度を有することと定義される。それは、NIDDMまたは肥満で
観察でき、高血圧またはアテローム性動脈硬化症と関連し得るし、
また不規則であり得る。高インスリン血症は糖尿病の診断なくして
起こり得る。それはNIDDMの開始に先立って起こり得る。イン

スリン抵抗性とも呼ばれるインスリン不感性は、インスリン依存性
グルコースクリアランス速度が、高インスリン血症クランプのごと
き診断法の間に【例えば、デフロンツォ・アール・エイラ
(DeFronzo, R.A. et al)、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジ
オロジー (Am. J. Physiol.) 232 : E 214 - E 233, (197
9) 参照】あるいは最小モデルテストの間に一般的な集団で通常起
こるのを下回る場合に起こる。例えば、ベルグマン・アール・エヌ
ラ (Bergman, R.N. et al)、ジャーナル・オブ・クリニカル・インペ
スティゲーション (J. Clin. Invest.) 68 : 1456 - 1479
(1981) 参照。インスリン不感性は、また、血中グルコース濃
度がインスリンの静脈内投与(インスリン耐性テスト)後における
一般的な集団で通常起こるよりも高い場合、あるいは血清インスリン
vs グルコース濃度の比が10~16時間の絶食後の一般的な集団で
通常起こるのを越える場合に起こると考えられる。インスリン不感
性はNIDDMまたは肥満で見い出しができ、それは高血圧ま
たはアテローム性動脈硬化症と関連があるかまたはその原因となり

得る。

高アミリン血症は高血中アミリン濃度を有することと定義される。また、アミリンは糖尿病関連ペプチド (DAP) およびインスリン血症関連ポリペプチド (IAP) としても公知である。高アミリン血症はNIDDMまたは肥満で観察し得る。

脂肪過多症は肥満を伴うNIDDMならびにNIDDMを伴わない肥満で観察できる。それは、全身体比重または他の一般的に受け入れられている手段によって測定された一般的な集団で通常起こるよりも高い脂肪体体重-脂肪無し体重比と定義される。

高脂血症は血液に異常濃度脂肪を有することと定義される。高脂血症は、合計コレステロールまたは合計トリグリセリドの血清濃度またはLDL-ヒレステロール/HDL-コレステロールの血清濃度が一般的な集団で通常起こるよりも高い場合に存在する。それは、NIDDMまたはアテローム性動脈硬化症で観察される。

前記病気状態は代謝および生物化学的障害を改善または予防することによって治療され得る。加えて、前記病気状態のうちの1つを

有するが前記障害のいくつかまたは全てを示すヒトおよび動物は現在認識された病気状態の発生を予防することによって改善され得る。従って、高血糖症、耐糖能障害、高インスリン血症、インスリン不感性、高アミリン血症、脂肪過多症または高脂血症の治療に有用な化合物もまたNIDDM、肥満、高血圧またはアテローム性動脈硬化症を治療または予防するのに使用し得る。

3-グアニジノプロピオン酸 (3-GPA) は動物およびヒトで発見されている内因性代謝産物である。例えば、ヒラガ・ワイラ (Hiraga, Y. et al)、ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー (J. Chromatography) 342 : 269-275 (1985) およびワタナベ・ワイラ (Watanabe, Y. et al)、グアニジン類 (Guanidines)、モリラ (Mori et al) 編、プレナム (Plenum)、ニューヨーク、49~58頁 (1983) 参照。シグマ・ケミカル・カンパニー (Sigma Chemical Co.) から入手可能な化合物はある種の代謝 [ウーカー・ジェイ・ビ (Walker, J. B.)]、アドプ・エンザイモル (Adv. Enzymol.)、5.0 : 177~242 (1979)] およびガ

ンマー・アミノ酸レセプター機能の研究で広く使用されている。例えば、ボウエリ・アールら (Bowery, B. et al)、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー (Br. J. Pharmacol.) 50 : 205~218 (1974) 参照。以下の注記を除き、これらの研究はヒトまたは動物の病気の治療における3-GPAの利用に関するものではない。

グアニジン、モノグアニジンおよびジグアニジン化合物は高脂血症を生じることが示されている。例えば、ワタナベ・シイ (Watanabe, C.)、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.) 33 : 253~265 (1918) ; ビショフ・エフラー (Bischoff, F. et al)、グアニジン構造および高脂血症 (Guanidine structure and hyperglycemia) 81 : 325~349 (1929) 参照。しかしながら、これらの化合物は毒性であることが観察されている。1957年、ビグアニジン誘導体、例えば、フェンホルミンおよびメトフォルミンは臨床的に抗糖尿病薬剤として用いられていた。このクラスのいくつかのメンバーは今日继续して用いられていた。このクラスのいくつかのメンバーは今日继续し

て使用されており、一方、他のものは米国およびほとんどの西欧諸国では市場から姿を消し、あるいは禁止されている。例えば、シャファー・ジイ (Schaffer, G.)、ダイアベート・メタボル (Diabete Metabol)、(パリ) 9 : 148~163 (1983) 参照。

ガンマーグアニジノブチラミドは、また、ティフォルミン (Tyformin) として知られており、オーゲメンチン (Augmentin) として知られているティフォルミン塩酸塩は1960年代半ばから1970年代半ばに至るまで有力な抗-糖尿病薬剤として研究されてきた。オーゲメンチンは高脂血症を生じるが、イヌで高血圧を [例えば、マライセ・ダブリューら (Malaisse, V. et al)、ホルム・メタブ・レス (Horm. Metab. Res.) 1 : 258~265 (1969)] およびラットおよびウサギで呼吸系および循環系の衰弱を生じることが報告されている。例えば、ブルク・エイラ (Buckle, A. et al)、ホルム・メタブ・レス (Horm. Metab. Res.) 3 : 76~81 (1971) 参照。該アミドの遊離酸は高脂血症活性を欠くと言われていた [例えば、ビーン・エムラ (Beeson, M. et al)、ホルム・メタブ・

特表平5-505189 (4)

レス (Bior. Metab. Res.) 3 : 188~192 (1971) 参照]。

英国特許第1153424号は、高尿素血症が存在する糖尿病の治療におけるグアニジノ脂肪族酸のある種のエステルおよびアミドの使用を開示している。該特許は、これらの化合物は高脂血症または糖尿病に関係する他の兆候もしくは病理状態に対して効果を有することを開示していない。カナダ特許第891509号には、糖尿病における高尿素血症および高脂血症の治療用のグアニジノ脂肪族酸のエステルおよびアミドの使用が開示されている。前記したごとく、グアニジノアルカン酸の生物学的活性は異なりかつ軽微でなく、高脂血症を治療するそのアミドと比較して効果的な化合物ではないことが知られていた。

英国特許第1195199号は、糖尿病で起こる高脂血症の治療につき、含インスリン非経口投与組成物にグアニジノアルカン酸またはそのアミドもしくはエステルを使用することを開示している。この特許によると、グアニジノアルカン、アミドまたはエステルをインスリンと組み合わせると、インスリン単独と比較して、低血糖

として、種々のグアニジノアルカン酸は有意な抗-糖尿病活性を欠き、これらの化合物の公知の抗-糖尿病活性薬剤、例えば、メトフォルミンとの組合せは有効な活性を示すことが必要である。

AINSLY-GREEN やび ALBERTI (Ainsley-Green and Alberti) は、ラットに 3-GPA、アルギニン、グアニジン、4-アグアニジノブチラミン、および 4-アグアニジノ酪酸を静脈内投与した。アルギニンおよび 3-GPA はインスリン分泌を一時的に刺激したが血中グルコース濃度には影響を与せず、一方、他の化合物はインスリン分泌を刺激したが血中グルコース濃度を上昇させた。例えば、AINSLY-GREEN やび AI (Ainsley-Green, A. et al), HOLM, METZER, LES (Bior. Metab. Res.) 6 : 115~120 (1974) 参照。BLACHIER やび BLACHIER (Blachier, et al) は、10 mM の 3-GPA が単離したラット腎臓細胞で *in vitro* にてインスリン分泌を刺激したことを観察している。例えば、BLACHIER やび BLACHIER (Blachier, F. et al), ENDOCRINOLOGY 124 : 134~141 (1989) 参照。3-GPA により誘導され

症の危険を減少化させる。英國特許第1195200号は、糖尿病で起こる高脂血症の治療につき、グアニジノアルカン酸アミドもしくはエステル誘導体を含有する組成物に、グアニジノアルカン酸を使用することが開示されている。続いての英國特許第1552179号では、高脂血症の治療につき、グアニジノアルカン酸、その塩、アミドまたはエステルを糖新生抑制剤と組み合わせて使用することが開示されている。メトフォルミンは糖新生の抑制剤として引用されていた。生物学的データは、軽度のグアニジノアルカン酸誘導体である HLS-23 は、血中グルコース濃度がアロキサン糖尿病マウスで測定された 7 の実験のうち 6 において单一の薬剤としては不活性であり、第 7 日には弱い活性を示したに過ぎないことを示していた。最も注目すべきは、英國特許第1195199号、第1195200号および第1552179号は、糖尿病における高脂血症兆候を治療する組成物において、グアニジノアルカン酸の単独活性成分としての用途をクレームしていない。テストしたグアニジノアルカン酸のうち、いくつかは単一の薬剤として不活性であった。か

たインスリン応答は、アルギニンを同濃度でテストした場合に起こる応答の 55% であった。10 mg/g 3-GPA を補足した飼料を 30 ~ 60 日間給餌したラットでは、心臓グリコーゲン含有量は増加した。例えば、ロバーツ・ジェイラ (Roberts, J. et al), アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.) 243 : H911~H916 (1982) 参照。同様に 10 mg/g の 3-GPA を補足した飼料を 6 ~ 10 週間給餌したラットでは、骨格筋グリコーゲン含有量が増加した。7 ~ 12 週間、20 mg/g で 3-GPA を補足した飼料を給餌し、かつ 5 mg/ml の 3-GPA を含有する水を飲水させたマウスは、非補足飼料および水を摂取させたマウスと有意に異なる血清グルコース濃度を有していた。例えば、モールランド・ティラ (Moerland, T. et al), アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.) 257 : C810~C816 (1989) 参照。

脂肪過多症に関しては、10 ~ 20 mg/g の 3-GPA を含む飼料の補足の結果、体重が減少した場合があるが、常にそうは

らないことが知られている〔例えば、ショウブリッジ・イーら (Shoubridge, E. et al)、バイオケミカル・ジャーナル (Biochem. J.) 232: 125-131 (1985) 参照〕。例えば、モールランド (前掲) およびマハンナ・ディラ (Mahanna, D. et al)、イクスピリメンタル・ニューロロジー (Exper. Neurol.) 68: 114-121 (1980) 参照。この効果は骨格筋重量の減少に帰せられており、脂肪過多症または脂肪貯蔵の減少には帰せられていない。例えば、マハンナ (前掲) およびシールズ・アール (Shields, R. et al)、ラボラトリ・インベスティゲーション (Lab. Invest.) 33: 151-158 (1975) 参照。

当該分野で要求されているのは、これらの疾患における代謝障害を受けているのを治療または予防するための唯一の治療である。

情報開示の陳述

以下の特許はグアニジノー脂肪族酸またはそのアミドもしくはエステルの、インスリン-依存性糖尿病のための使用を開示している
〔英國特許第1153424号：カナダ特許第891509号：英

国特許第1195199号：英國特許第1195200号：英國特許第1152179号。これらの特許いずれも、3-GPAの唯一の治療としての使用、あるいは医薬組成物における唯一の有効成分としての使用を開示していない。3-GPAは血中グルコースを低下させることなくインスリン分泌を刺激すること〔例えば、アンスレーリーグリーン・エイラ (Ansley-Green, A. et al)、ホルモン・アンド・メタボリック・リサーチ (Horm. Metab. Res.) 6: 115-120 (1974) およびブラシェ・エフ (Blachier, F.)、エンドocrinology 124: 134-141 (1989) 参照〕および心臓グリコーゲン含有量を増加させることが示されている。例えば、ロバーツ・ジュイ (Roberts, J.)、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.) 243: H911-H916 (1982) およびモーランド・ティ (Moeland, T.)、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.) 257: C810-C816 (1989) 参照。また、3-GPAを含む飼料の補足の結果、体重が減少することも公知である。例えば、

ショウブリッジ・イー・エイラ (Shoubridge, E. A. et al)、バイオケミカル・ジャーナル (Biochem. J.) 232: 125-131 (1985)；モーランド、前掲；マハンナ・ディ・エイラ (Mahanna, D. A. et al)、イクスピリメンタル・ニューロロジー (Exper. Neurol.) 68: 114-121 (1980)；およびシールズ・アール・ビイラ (Shields, R. P. et al)、ラボラトリ・インベスティゲーション (Lab. Invest.) 33: 151-158 (1975) 参照。この章で引用したすべての文献は前記にて議論した。

発明の概要

本発明は、3-グアニジノプロピオン酸またはその医薬上許容される塩を全身投与することを特徴とする高血糖症、耐糖能障害、高インスリン血症、高アミリン血症、脂肪過多症および/または高脂血症よりなる群から選択される代謝障害に罹り易いあるいは罹った患者において該障害を治療または予防する方法を提供する。

インスリン-依存性糖尿病の唯一の治療として効果的ではないとの文献における多くの示唆にも拘わらず、驚くべくことにつつ期

せぬことに、3-GPAはヒト疾患の治療において有益であるいくつかの生物学的効果を引き起こすことが判明した。それは、血漿グルコース濃度、インスリン感性、血漿アミリン濃度、脂肪過多症および血漿脂防濃度を改善する。これらの効果のうちすべては、NIDDMを治療するのに有益である。3-GPAは現在NIDDMの治療に用いられているメトフォルミンよりも治療上の利点に優れている。例えば、ビグネリ・アールら (Vigneri, R. et al)、ダイアベーテス・ケア (Diabetes Care) 10: 118-122 (1987) 参照。KKAA' (アップジョン (Upjohn)) 糖尿病マウスに投与した場合、3-GPAはより優れており、血漿グルコース濃度を大いに減少させる。

3-GPAはインスリン-依存性糖尿病と同様の状態のげっ歎類に投与した場合に効果的である。3-GPAは、飼料中 2 mg/g 混合物として 13 日間投与した場合、脂肪分の少ない血糖正常 C57BL/6J o b /? マウス (ジャクソン・ラボラトリ (Jackson Laboratory)) において非絶食血漿グルコース濃度を変化させなかっ

特表平5-505189 (6)

た。より高濃度 1.0 mg/g では 3-GPA は C57BL6J o b / ? マウスに 4 日間投与した場合、血漿グルコース濃度に影響しなかったが、13 日間の投与の後には、血漿グルコース濃度は減少した。C57BL6J o b / ? マウスで血漿グルコース濃度を低下させた 3-GPA の用量は > 6 g/kg 体重/日 であった。それに対し、より少量の用量 (13.0 mg/kg/日) では、糖尿病 KK A' マウスで既に高血糖症効果が生じた。3-GPA は上昇された血漿グルコース濃度を減少させるが正常な血漿グルコース濃度ではほとんど影響しないので、3-GPA は高血糖症を改善し、過剰用量の場合に低血糖症反応の危険もほとんど伴わないという大きな治療上の利点を有する。

NIDDM はグルコース溶液の経口または非経口投与の後の絶食または食後状態および耐飢能障害における高血糖症によって特徴付けられる。KK A' マウス、NIDDM のげっ歯類モデル、に投与された 3-GPA は非絶食血漿グルコース濃度を減少させ、耐飢能を改善する。げっ歯類飼料中の混合物として投与する場合、

で高インスリン血症を改善し、グルコース濃度に対するインスリンの血漿中比を減少させ、これは、インスリン感性の増加を示す。従って、3-GPA は NIDDM、高血圧、肥満、およびアテローム性動脈硬化症の治療または予防で有用である。

高アミリン血症は NIDDM で起こり得、組織グルコース代謝を減少させ [例えば、レイトン・ビイラ (Leighton.B. et al)、ネイチャー (Nature) 335 : 632-635 (1988) 参照]、胰島ホルモン分泌を変化させる [例えば、クラーク・エイ (Clark.A.)、ダイアベティック・メディシン (Diabetic Medicine) 6 : 561-567 (1989) 参照]。3-GPA は高アミリン血症を改善し、従って、血漿アミリン濃度が増加した病気状態の治療で有益である。

脂肪過多症は NIDDM において、極端がそれ自体病気状態を表す場合、病因である。脂肪および肝臓組織に貯蔵された脂質レベルを減少させることによって 3-GPA は脂肪過多症を減じる。従って、当該化合物は肥満単独または NIDDM が伴うときの治療で有用である。3-GPA の効果は脂肪豊富組織 (例えば、o b / o b

マウス) における最小有効用量は 13.0 mg/kg/日 である。より高用量では比例的に大きな効果が生じる。KK A' マウスにおける該最小有効用量未満の用量は他の種、例えば、ヒトにおいて血中グルコース濃度を減少させるのに効果的であり得る。というのは、排出はげっ歯類では迅速で、他の種ではより遅く起こり得るからである。

組織インスリン感性障害および高インスリン血症は NIDDM [例えば、デフロンツ・アール (Defronzo.B.)、ダイアベーテス (Diabetes) 37 : 667-687 (1988) およびレーベン・ジイ (Reaven.G.)、ダイアベーテス (Diabetes) 37 : 1595-1607 (1988) 参照]、高血圧 (例えば、レーベン、前掲、参照)、肥満 (例えばグラス・エイ (Glass.A.)、前掲、参照)、およびアテローム性動脈硬化症 [例えば、レーベン、前掲およびストウト・アール・ダブリュー (Stout.R.W.)、ダイアベトロジア (Diabetologia) 16 : 141-150 (1979) 参照] で起こり、これらの疾患の病因となり得る。3-GPA は KK A' マウス

マウスの精巢上体脂肪または脂肪質肝臓) につき選択性があり、一方、筋肉重量は影響を受けないか、あるいは最小限影響を受けるに過ぎない。

血漿低密度リボ蛋白 (LDL) コレステロール濃度の増加は冠動脈疾患の病因である。3-GPA は自然発生高脂血症マエスで LDL コレステロール濃度を低下させ、従って、高リボ蛋白血症および冠動脈疾患を治療または予防するのに有用である。

唯一の活性薬剤とは、ここに特許請求することなく、投与された 3-GPA 化合物またはその場が組成物中でただ 1 つの薬剤であることをいう。

代謝障害、即ち、高血糖症、耐飢能障害、高インスリン血症、インスリン不感性、高アミリン血症、脂肪過多症および/または高脂血症に罹り易いまたは罹った患者とは、当該代謝障害を示し、従って、前記した疾患状態のまたはそれ以上を示すようなヒトまたは動物を意味する。かかる患者は通常技量の医師または歯科により容易に診断される。治療とは本明細書中に記載した代謝障害の改善まである。

たは全回収を意味する。予防とは、前記代謝障害のいくつかまたは全部を示す患者において、本明細書中に記載した現在認識されている疾患状態の回収を意味する。

これらの目的には、便宜な経路の全身投与、例えば、経口、非経口、鼻孔内または直腸内投与を使用する。一般に、好みの投与形態は経口投与である。

前記組成物は徐放性处方で投与できる。徐放とは、選択した期間にわたり測定速度にて、薬物が患者に生物学的に利用可能となることを意味する。かかる組成物は当該分野でよく知られている。

3-GPAは脂肪分の少ない体重に影響を与えることなく身体の脂肪を減少させるので、3-GPAは脂肪分の少ない動物産物を生産することをその目標として達成するにつき、肉、家禽、および魚産業にとって大きな商業的利点がある。3-GPAは農場動物の飼料に混合して、あるいは経口錠剤の場合はカプセル剤のごとき医薬製剤として、注射により、または移植可能な徐放性器具によって投与でき、それにより、培養の蛋白含有量を増加させる一方で脂肪含有

のに有効である。

グルコースー依存性蛋白架橋がいくつかの蛋白の第3次構造を変えてしまうのは公知である。この蛋白グリコシル化は糖尿病合併症ならびに神経障害、腎臓障害、網膜障害、高血圧、およびアテローム性動脈硬化症のごとき非糖尿病ヒトにおける加齢の合併症に寄与し得る。3-GPAは蛋白グリコシル化を阻止するのに有用であり、従って、その反応を治療または予防するのに有用である。

本発明における3-GPAについての投与量は体重に依存する。医薬投与形態において、3-GPAは1~500mg/kg/日の範囲である。好みの用量は5~100mg/kg/日である。いずれの徐放处方も用いることができる。

発明の詳細な記載

以下の実施例により本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1 血漿グルコース濃度の改善

KK A'マウスにおいて3-GPAが非絶食血漿グルコース濃度に与える効果をテストするために、げっ歯類飼料に混合して3-G

量を減少させる。これは、脂肪分の少ない筋肉組織を生じさせるであろう。また、3-GPAのこの利点は肉、家禽、および魚を消費する公衆に対して、可能な健康にインパクトを与えるであろう。「農場動物」なる語は食品産物のため飼育されてる動物と定義される。該語句はウシ、家禽、魚、ブタ、および牛を包含するが、それらの限定されるものではない。

3-GPAは通常のマウスにおいて運動耐性を増加させる。かくして、本発明は、ポリオ後慢性筋肉疲労症候群または筋ジストロフィーのごとき筋肉機能障害を治療するにおいて、あるいは加齢または運動不足に関係する慢性的筋肉虚弱を治療するにおいて、あるいは通常のヒトにおいて忍耐および運動を増加させるのに有用であり得る。

また、3-GPAは低酸素環境に維持したマウスの生存率を改善し、従って、組織低酸素症、例えば、糖尿病ヒトにおける末梢跛行および運動不耐性、ならびに糖尿病および通常ヒトにおけるアンギーナ、心筋梗塞および卒中を含めた疾患症状を治療または予防する

PAを4日間当該マウスに投与した。自由に摂食させる状態の意識あるマウスの眼窩後血漿洞に穿刺することによって採集した血漿から血漿を調製する。血液試料は第0日（処理前）および処理の第4日に得た。血漿グルコースはヘキサキナーゼおよびグルコースー6-リン酸デヒドロゲナーゼを用いる酵素カップルドアッセイによって測定する。データは群当たり5匹のマウスについての平均値±標準偏差として示す。血漿グルコースを20%またはそれを超えて減少させる用量は生物学的に意味のある効果を有するはずであると考えられる。3-GPAによる血漿グルコース濃度の百分率減少は以下の通りである：0.8mg/g、20%；1.5mg/g、48%；2mg/g、52%；10mg/g、77%。結果を表1にまとめた。3-GPAは、また、NISSMのモデルであると考えられる肥満、高血圧症C57BL/6Job/obにおいて非絶食血漿グルコース濃度を減少させる。

KK A'マウスにおいて、3-GPAがグルコース耐性に与える効果をテストするために、該マウスに10mg/gにてげっ歯類飼

料に混合して3-GPAを14日間投与するか、あるいは非補足飼料を摂取させた。血液試料を収集し、表Iの説明に記載したごくグルコースについて血漿を分析する。時間0(グルコース投与に先立つて)に血液を収集し、1.5g/kgグルコースの腹腔内注射の後間隔を置いて収集する。表IIに示したデータは、群当たり5~6匹のマウスについて平均値±標準偏差として示す。

実施例2 インスリン感性における改善

インスリン感性を改善し、および高インスリン血症を改善するにおける3-GPAの有用性を支持するデータは表IIIに示す。KK A'マウスに10mg/gの3-GPAを補足して飼料を14日間給餌するか、あるいは非補足飼料を給餌する。血液試料を採取し、表Iの説明に記載ごとにグルコースについて分析する。唯一の抗体ラジオイムノアッセイ技術を用いて血漿インスリンを測定する。データは5~6匹マウス/群につき平均値±標準偏差として示す。

実施例3 血漿アマリン濃度の改善

KK A'マウスに飼料に2mg/g混合して3-GPAを4日間

に、血漿リボ蛋白プロフィールを非処理の4匹の非糖尿病C57BL/6J ob/?マウスについて示す。

実施例6 非糖尿病肥満マウスにおける脂肪過多症および体重の減少

ジャクソン・ラボラトリーズ(Jackson Laboratories)(バー・ハーバー(Bar Harbor)、メイン(Maine))から入手したA'マウスで3-GPAをテストする。KetoDiaStix™を用い、給餌状態にて、糖尿の有無につきマウスを測定する。2および5mg/g飼料にて粉碎マウス飼料中の混合物として3-GPAを14日間投与するか、あるいは非補足飼料を与える。ペイスおよびラスブン(Pace and Rathbun)の方法を用い、脂肪分の少ないあるいは脂肪質の体重を測定する(ペイス・エヌおよびラスブン・イー・エヌ(Pace, N. and Rathbun, E. N.)、身体組成の研究(Studies on Body Composition)Ⅲ、脂肪含有量に対する身体水分および化学的に結合した窒素含有量(The Body Water and Chemically Combined Nitrogen Content Relation to Fat Content)、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・

攝取させるか、あるいは非補足飼料を摂取させる。ob/obマウスに飼料中2または10mg/g混合として3-GPAを30日間摂取させるか、あるいは非補足飼料を摂取させる。表Iに記載したことごとに血液試料を採取する。アマリンは二重抗体ラジオイムノアッセイを用いて血漿中にて測定する。結果を表IVに示す。

実施例4 脂肪過多症における改善

3-GPAが体重および器官重量に与える効果をob/obマウスでテストする。該マウスに2mg/gまたは10mg/g混合として飼料中にて3-GPAを摂取させるか、あるいは非補足飼料として給餌する。表Vに示すデータは平均値±標準偏差として示す。

実施例5 血漿脂質濃度における改善

ob/obマウスに10mg/g混合として飼料中にて3-GPAを13日間摂取させるか、あるいは非補足飼料を給餌する。リボ蛋白分析について血漿は表Iに記載したことごとに得られる。リボ蛋白濃度はDemand Autoanalyzerで測定する。表VIに示したデータは群当たり5匹のマウスにつき平均値±標準偏差として示す。比較のため

ケミストリー(J. Biol. Chem.)158: 658-691(1945)。

分析的研究室天秤を用い、体重および切り出した器官の重量を重量分析手法にて測定する。

表7に示すことごとく、体重の百分率として、3-GPAは体重および脂質重量を有意に減少させ、骨格筋肉の代表的源として選択した隔膜および筋筋肉は3-GPAによって有意に減少する。(第1次の骨格筋肉重量を反映する)合計少脂肪分体重は体重の百分率として表した場合、同様に3-GPAによって減少する。

実施例7 成体アカゲザルにおけるインスリン感性および体重に与える3-GPAの効果

3-GPAをゼラチンカプセル中にて、16mg/kgの用量で11日間、1日3回、経口投与した。ベルグマン・ミニマル・モデル(Berman Minimal Model)技術を用い、インスリン感性を測定した(パシニ・ジイおよびベルグマン・アール(Pacini, G. and Berman, R.)N:MINMOD:頻繁に採取した静脈内グルコース耐性テストからのインスリン感性および脾臍応答性を計算するためのコンピュ

ータープログラム (a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test)、コンピューター・メス・プログラム・バイオメト(Computer Meth. Progr. Biomed.) 23: 133-122, 1986)。インスリン感性はすべての被験者で改善された。体重は2匹の最も重いサルで減少したが、低体重サルでは影響を受けなかった。これらの知見は、脂肪分の少ない組織重量に影響することなく、かつインスリン感性の増加に影響することなく、身体脂肪重量を選択的に低下させることによって3-GPAが体重を減少させた肥溝げっ歯類からの前のデータと一致する。

式

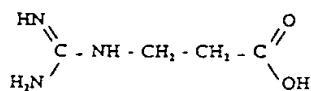


表 1

3-GPA	非飢餓血糖グルコース (mg/dl)				時間(分)	対照	3-GPA	P - 値
	用糞中に 混含 (mg/g)	平均用糞 (g/kg/d)	処理日	0				
<u>実験1</u>								
Nil	0		481+59	651+52	0	484+101	171+21	0.014
2	0.32		441+68	313+75*	15	842+83	230+40	0.000
10	1.74		464+67	148+5**	30	527+81	270+31	0.014
					60	430+51	190+19	0.002
					120	327+54	153+18	0.013

*, P=0.006. **, P=0.000.

実験2

Nil	0	623+77	536+49
0.8	0.13	617+58	429+52*
1.5	0.21	624+64	279+49**

*, P=0.17. **, P=0.006

表 2

3-GPA	対照	3-GPA	P - 値
Nil	484+101	171+21	0.014
0.8	842+83	230+40	0.000
1.5	527+81	270+31	0.014
	430+51	190+19	0.002
	327+54	153+18	0.013

表 3

	血糖インスリン (μ U/g/wt)	血糖インスリン／グルコース (μ U/g/wg)
対照	3,009+419	7.30+1.57
3-GPA	299+117*	2.04+0.83**

*,P=0.000; **,P=0.016

表 4

株	処理	血糖アミリン (ng/ml)
KKAY	対照	15.0+4.1 (n=5)
3-GPA	3-GPA	4.3+0.6 (n=3)
ob/ob	対照	1.3+0.2 (n=6)
	3-GPA (2 mg/g)	1.8+0.2 (n=3)
	3-GPA (10 mg/g)	0.46+0.05 (n=5)

表 5

実験1 31日処理		4-6マウス/群			表現型:	ob/?	ob/ob	ob/ob	P - 値
飼料中濃度:		0	2 mg/g	10 mg/g					
体重(g)		52.3+0.7	49.4+1.1	36.1+1.5	3-GPA	(-)	(-)	(+)	ob/ob(-)vs(+) 0.932
肝臓(g)		4.3+0.2	3.6+0.1	1.6+0.2	コレステロール:				
脾臓上体脂肪(g)		3.7+0.1	3.8+0.3	2.5+0.2	合計	114+4	213+12	214+7	
					アルファ	96+3	194+15	204+9	0.660
					ベータ	18+1	19+4	10+3	0.044
実験2 13日処理		5マウス/群			トリグリセリド	合計	170+41	149+25	0.656
飼料中濃度:		0	10 mg/g						
体重(g)		43.4+1.3	36.8+1.3		アルファ	70+3	87+4	99+9	0.078
肝臓(g)		2.4+0.2	1.3+0.1		ベータ	42+7	83+38	51+24	0.464
心臓(g)		0.11+0.01	0.10+0.004						
腎臓(g)		0.065+0.004	0.061+0.004						
脾臓(g)		0.050+0.001	0.047+0.003						

表 7

表 6

	3-GPAの饲料への添加 (mg/g):			対象	インスリン感性指標		体重 (kg)	
	0 (n=4)	2 (n=5)	5 (n=5)		プラセバ	3-GPA	プレ-Tx	3GPA
体重(g)				マウス606	0.0040	0.0058	6.6	6.1
最初	42.72±1.19	43.55±1.09	43.02±0.82					
最後	45.70±1.64	45.53±0.97	34.97±1.16***	マウス11	0.0063	0.0076	5.5	5.2
筋肉重量(g)	13.45±0.69	13.87±0.38	8.65±0.81**	マウス17	0.0070	0.0110	4.5	4.6
筋肉なし体重(%BW)	70.60±0.78	69.54±0.57	75.47±1.57*					
筋肉								
(mg)	97.5±2.7	103.9±1.2	96.4±4.2					
(%BW)	0.21±0.01	0.23±0.004	0.28±0.018**					
筋肉								
(mg)	133.5±23.0	143.2±5.6	142.5±4.2					
(%BW)	0.29±0.05	0.32±0.018	0.41±0.018*					

データは平均値±S.E.M.で示す。統計解析は分散分析によって行った。
対照マウスに対する比較用P-値: *, P<0.05. **, P<0.01. ***, P<0.001.

要 約 告

本発明は3-アミノジプロピオニ酸を全身投与することを特徴とするある種の代謝障害を治療または予防する方法を提供する。

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (in general classification numbers apply, nomenclature etc.)		
According to International Patent Classification (IPC) or in such National Classifications and IPC		
IPC ⁵ : A 61 K 31/195		
A. FIELD SEARCHED		
Maximum Documentation Searched *		
Classification System I Classification System		
IPC ⁵	A 61 K	..
Documentation Searched other than Maximum Documentation in the extent that such Documentation is Required in the Patent Specification *		
B. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*		
Category 1) Citations of References, "see Abstracts", where appropriate, of the relevant documents **		
X	GB. A, 1195200 (HORLICKS) 17 June 1970 see the whole document, in particular claims 1, 2, 4, 11-21; page 1, lines 22-66 cited in the application ..	1, 2, 17, 18
X	Metabolism, volume 35, no. 6, June 1986, J.V. Otten et al.: "Thyrotoxic myopathy in mice: accentuation by a creatine transport inhibitor", pages 481-484 see abstract; page 482, tables 1, 2 and "results" ..	1, 2
X	The Biochemical Journal, volume 232, no. 1 15 November 1985. The Biochemical Society (London, GB), E.A. Shoubridge et al.: "Biochemical adaptation in the skeletal muscle of rats depleted of creatine with the substrate analogue A-guanidinopro- panic acid", pages 125-131 see abstract; page 127, table 1 cited in the application ..	1, 2
* References disclosed in this document are listed in the order in which they appear. ** References made in the present state of the art which is not considered to be of particular relevance. *** References not published in or after the international application date, but published later than the international application date, and before the priority date, in another country. **** References which may have been made in printed material or published in other countries, but which are not mentioned in the international application. ***** References published prior to the international filing date but later than the priority date concerned.		
C. INFORMATION DOCUMENTED		
Information contained in the application document, and the documents cited therein, has been reduced to a form suitable for communication through the International Bureau, and is given in the language of the International Application, or in the language of the document concerned, whichever is more convenient for the International Bureau.		
Information contained in the application document, and the documents cited therein, has been reduced to a form suitable for communication through the International Bureau, and is given in the language of the International Application, or in the language of the document concerned, whichever is more convenient for the International Bureau.		
Information contained in the application document, and the documents cited therein, has been reduced to a form suitable for communication through the International Bureau, and is given in the language of the International Application, or in the language of the document concerned, whichever is more convenient for the International Bureau.		
Information contained in the application document, and the documents cited therein, has been reduced to a form suitable for communication through the International Bureau, and is given in the language of the International Application, or in the language of the document concerned, whichever is more convenient for the International Bureau.		
Information contained in the application document, and the documents cited therein, has been reduced to a form suitable for communication through the International Bureau, and is given in the language of the International Application, or in the language of the document concerned, whichever is more convenient for the International Bureau.		
IV. CERTIFICATIONS		
Date of the Actual Examination of the International Search 17th May 1991	Date of Filing of the International Search Report 22 JUL 1997	
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	International Examining Authority MISS T. TAZELAAR	

Form PCT/A/91/00000 (revised March 1990)

International Application No. PCT/US 91/01109		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Character or Description, "with indication, where appropriate, of the document numbers"	Reference to Class No.
A	The Journal of Clinical Investigation, volume 61, no. 4, April 1978, D.S. Gross et al.: "Characterization of a carrier-mediated transport system for taurine in the fetal mouse heart in vitro" pages 944-952 see abstract; page 949, table 2	1,2
X	US-A-3843798 (COOK) 22 October 1974 see claims 1,3; column 4, lines 16-37	17,18

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET	
<p><input checked="" type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE:</p> <p>The International Search Report has not been completed in respect of certain claims under Article 17(1)(a) of the Paris Convention. <input checked="" type="checkbox"/> Class numbers 3-16</p> <p>Please see Rule 39.1 (iv): methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods</p> <p><input type="checkbox"/> Other numbered claims may refer to parts of the International Application that do not comply with the present Rule 39.1 (iv). Such numbered claims may be referred to in the International Search Report as "claims not falling within the scope of the present Rule 39.1 (iv)".</p> <p><input type="checkbox"/> Other numbered claims may refer to parts of the International Application that do not comply with the present Rule 39.1 (iv). Such numbered claims may be referred to in the International Search Report as "claims not falling within the scope of the present Rule 39.1 (iv)".</p>	
<p><input type="checkbox"/> VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING:</p> <p>The International Searching Authority makes no observations in this International Application as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> All of the following numbered claims were fully supported by the application, the International Search Report refers to such claims as "claims supported by the application". Correspondingly, the International Search Report is incomplete in such claims.</p> <p><input type="checkbox"/> All of the following numbered claims had very limited support by the application, the International Search Report refers to such claims as "claims supported by the application".</p> <p><input type="checkbox"/> The numbered numbered claims had some support by the application. Correspondingly, the International Search Report is incomplete in such claims. It is referred to as "partially supported claims".</p> <p><input type="checkbox"/> All of the numbered claims could be supported without such reference to the application. The International Searching Authority has made no observations of any numbered claim.</p> <p>Remarks on Remarks:</p> <p><input type="checkbox"/> The numbered search results were not examined by International Office.</p> <p><input type="checkbox"/> No search was made for the presence of additional search term.</p>	

Form PCT/ISA 310 (Search Report) (January 1992)

国際調査報告

US 9101109
SA 45227

This sheet has the patent family numbers relating to the patent described cited in the corresponding International search report. The numbers are as recorded in the European Patent Office EPO file on 12/6/79.
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Priorisation date	Patent family numbers	Priorisation date
GB-A-1195200	17-06-70	None	
US-A-3843798	22-10-74	None	

For more details about this sheet, see Official Journal of the European Patent Office, Vol. 17/82

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号
A 61 K 31/19 AEE 8413-4C

優先権主張 ②1990年1月22日③世界知的所有権機関(WO)④PCT/US91/00334